

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-233766

(43)Date of publication of application : 28.08.2001

(51)Int.Cl.

A61K 31/22
A61K 9/20
A61K 47/02
A61K 47/12
A61K 47/26
A61K 47/36
A61K 47/38
A61P 3/06

(21)Application number : 2000-347383

(71)Applicant : OHARA YAKUHIN KOGYO KK

(22)Date of filing : 21.02.2000

(72)Inventor : TANIGUCHI TOSHIYA
TERAI TAKAO
ISHIZUKA YASUHIRO

(54) PRAVASTATIN SODIUM TABLET

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To industrially advantageously obtain the subject tablets capable of stably conserving the pravastatin sodium as the main ingredient and not getting discolored as well.

SOLUTION: The tablets are obtained by compression molding of a mixture of pravastatin sodium and an additive involved in the pharmaceutical manufacturing process; wherein a synthetic calcium silicate is included as stabilizer in the above additive.

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-233766

(P2001-233766A)

(43)公開日 平成13年8月28日(2001.8.28)

(51)Int.Cl'	識別記号	P I	マークコード(参考)
A 61 K 31/22		A 61 K 31/22	4 C 0 7 6
9/20		9/20	4 C 2 0 6
47/02		47/02	
47/12		47/12	
47/26		47/26	
	審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁)	最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2000-347383(P2000-347383)	(71)出願人	593030071 大原薬品工業株式会社 滋賀県甲賀郡甲賀町大字大原市場 43-1
(62)分割の表示	特願2000-42927(P2000-42927)の分 割	(72)発明者	谷口 徹哉 滋賀県甲賀郡水口町名坂138 アグリンビ レッジD-202
(22)出願日	平成12年2月21日(2000.2.21)	(72)発明者	寺井 幸夫 滋賀県甲賀郡信楽町長野239-1
		(72)発明者	石塚 泰博 滋賀県守山市横江町295-8
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ブラバスタチンナトリウムの鉱剤

(57)【要約】

【課題】工業的に有利に製造できる鉱剤であって、ブラバスタチンナトリウムを安定に保持でき、しかも変色しない鉱剤を提供すること。

【解決手段】ブラバスタチンナトリウムと製剤上の添加物との混合物を圧縮成形する點、前記製剤上の添加物中に安定化剤として合成ケイ酸カルシウムを含ませることにより、前記課題を解決した。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 ブラバスタチナトリウムと製剤上の添加物との混合物を圧縮成形した錠剤であって、前記製剤上の添加物中に安定化剤として合成ケイ酸カルシウムが含まれることを特徴とする錠剤。

【請求項2】 製剤上の添加物が、少なくとも賦形剤、崩壊剤、前記安定化剤及び滑沢剤からなる請求項1に記載の錠剤。

【請求項3】 賦形剤が乳糖、結晶セルロース又はそれらの混合物であり、崩壊剤がカルボキシメチルセルロースカルシウム、部分アルファー化澱粉又はそれらの混合物であり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである請求項2に記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、高脂血症治療薬として有用なブラバスタチナトリウム（化学名：(+)- α -（3R,5R）-3,5-ジヒドロキシ-7-[（1S,2S,6S,8S,8aR）-6-ヒドロキシ-2-メチル-8-（S）-2-メチルブチロキシ]-1,2,6,7,8,8a-ヘキサヒドロ-1-ナフチル]ヘプタン-ナトリウム）の錠剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 ブラバスタチナトリウムは、中性ないし酸性の環境下で徐々に分解される。したがって、通常の方法により製剤化したものは、保存中にその薬物含量が低下するという問題がある。そこで、ブラバスタチナトリウムの安定な製剤について検討され、改善策が提案されている。例えば、特許第2935520号公報には、ブラバスタチナトリウム及び当該医薬組成物の水性分散液に9.0のpHを付与する1種以上の塩基性化剤からなる医薬組成物が開示されている。しかし、この組成物を錠剤化したものは、空気につれて表面が徐々に変色するという問題がある。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の課題は、工業的に有利に製造できる錠剤であって、ブラバスタチナトリウムを安定に保持でき、しかも変色しない錠剤を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、先ず、工業的に有利に製造できる条件を探索するため、ブラバスタチナトリウムと繁用されている製剤添加物を種々組合せた組成物を、通常の方法で錠剤化し、ブラバスタチナトリウムの保存安定性について調べた。その結果、ブラバスタチナトリウム含有の錠剤組成物中に、合成ケイ酸カルシウムを含ませると、その安定性が著しく改善されることを見出した。この知見に基づき、検討を加えて本発明を完成することができた。

【0005】 すなわち本発明によれば、(1) ブラバス

タチナトリウムと製剤上の添加物との混合物を圧縮成形した錠剤であって、前記製剤上の添加物中に安定化剤として合成ケイ酸カルシウムが含まれることを特徴とする錠剤、(2) 製剤上の添加物が、少なくとも賦形剤、崩壊剤、前記安定化剤及び滑沢剤からなる前記(1)に記載の錠剤、(3) 賦形剤が乳糖、結晶セルロース又はそれらの混合物であり、結合剤がカルボキシメチルセルロースカルシウム、部分アルファー化澱粉又はそれらの混合物であり、滑沢剤がステアリン酸マグネシウムである前記(2)に記載の錠剤を提供することができる。

【0006】

【発明の実施の形態】 本発明の活性薬剤であるブラバスタチナトリウムは、白色の結晶であり、製剤化に際しては平均粒子径1.0～10.0 μm程度に粉末化したもののが好適である。本発明に用いられる製剤上の添加剤には、賦形剤、崩壊剤、安定化剤、滑沢剤等が含まれる。

例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、トウモロコシンデンプン、結晶セルロース等が挙げられ、中でも乳糖や結晶セルロースが好ましい。また、崩壊剤としては、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスチーナトリウム、クロスボピドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファー化デンプン、トウモロコシンデンプン等が使用できる。安定化剤としては、前記のとおり、合成ケイ酸カルシウムが好適に使用される。滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられる。前記添加剤のほか、必要に応じて、ヒドロキシプロピルセ

ルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ボリビニルビリドン、ブルラン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン等の結合剤や着色剤、焼成剤等を使用してもよい。

【0007】 本発明における活性薬剤と製剤添加物の混合割合は、特に限定されないが、好ましい組成を示せば次のとおりである。

ブラバスタチナトリウム	5重量部
賦形剤	8.0～9.3重量部
崩壊剤	1～1.0重量部
40 安定化剤	0.3～3重量部
滑沢剤	0.3～1重量部

【0008】 本発明の錠剤は、通常の方法、例えば第十三改正日本薬局方の製剤総則に記載されている方法により、容易に製造できる。

【0009】

【実施例】 以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0010】 実施例1

50 ブラバスタチナトリウム150g、カルボキシメチル

セロースカルシウム90g及び合成ケイ酸カルシウム30gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物に乳糖造粒粉末2715gを加え、タン*

* ブラーミル機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打鉢機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

【成分】

プラバスタチナトリウム	5.0
乳糖	90.5
カルボキシメチルセルロースカルシウム	3.0
合成ケイ酸カルシウム	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	100.0

【1錠当たりの重量(mg)】

5.0
90.5
3.0
1.0
0.5
100.0

【0011】実施例2

プラバスタチナトリウム150g、部分アルファー化澱粉300g及び合成ケイ酸カルシウム30gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物※

※に結晶セルロース2505gを加え、タンブラーミル機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打鉢機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

【成分】

プラバスタチナトリウム	5.0
結晶セルロース	83.5
部分アルファー化澱粉	10.0
合成ケイ酸カルシウム	1.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	100.0

【1錠当たりの重量(mg)】

5.0
83.5
10.0
1.0
0.5
100.0

【0012】比較例1

プラバスタチナトリウム150g及びカルボキシメチルセルロースカルシウム90gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物に乳糖造粒粉末★

★2745gを加え、タンブラーミル機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打鉢機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

【成分】

プラバスタチナトリウム	5.0
乳糖	91.5
カルボキシメチルセルロースナトリウム	3.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	100.0

【1錠当たりの重量(mg)】

5.0
91.5
3.0
0.5
100.0

【0013】比較例2

プラバスタチナトリウム150g及び部分アルファー化澱粉300gを50メッシュのJIS標準篩で篩過し、混合した。この混合物に結晶セルロース2535g☆

☆を加え、タンブラーミル機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム15gを加え混合後、回転式打鉢機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

【成分】

プラバスタチナトリウム	5.0
結晶セルロース	84.5
部分アルファー化デンプン	10.0
ステアリン酸マグネシウム	0.5
合計	100.0

【1錠当たりの重量(mg)】

5.0
84.5
10.0
0.5
100.0

【0014】比較例3

プラバスタチナトリウム150g、結晶セルロース447g、クロスカルメロースナトリウム45g及び酸化マグネシウム75gを50メッシュのJIS標準篩で◆

◆通し、混合した。この混合物に乳糖造粒粉末1500gを加え、タンブラーミル機を用いて均一に混合し、さらにステアリン酸マグネシウム21gを加え混合後、回転式打鉢機で圧縮成型して下記組成の白色錠剤を得た。

【成分】

プラバスタチナトリウム	5.0
乳糖	50.0
結晶セルロース	14.9
クロスカルメロースナトリウム	1.5

【1錠当たりの重量(mg)】

5.0
50.0
14.9
1.5

酸化マグネシウム	2.5
ステアリン酸マグネシウム	0.7
合計	74.6

【0015】試験例1 (製剤の保存安定性比較試験)

実施例及び比較例で得た各錠剤を、温度50℃、湿度75%で保存し、20日後に錠剤の色を観察した後、プラ*

	初期値(%)	20日後(%)	20日後の色
実施例1	99.0	98.8	ごく薄い茶色
実施例2	99.1	98.8	ごく薄い茶色
比較例1	99.4	85.7	薄い茶色
比較例2	99.6	88.2	薄い緑褐色
比較例3	99.3	98.9	茶色

この結果から、本発明の実施例1及び2は、プラバスタチンナトリウムの安定化効果の点で比較例1及び2よりも明らかに優れ、前記従来技術に準拠した比較例3と同等であり、着色の点では、比較例1及び2とほぼ同等であるが、比較例3より明らかに優れていることがわかる。

【0016】試験例2 (製剤のpH測定)

実施例及び比較例で得た各錠剤20錠を、精製水100mLに懸濁しpHを測定した。結果は下記のとおりである。

懸濁液のpH

実施例1	8.3
実施例2	8.6
比較例1	6.0
比較例2	6.9
比較例3	10.2

【0017】

※

フロントページの続き

(51)Int.CI.

識別記号

F I

マークド(参考)

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/36

47/38

47/38

A 6 1 P 3/06

A 6 1 P 3/06

Fターム(参考) 4C076 AA37 BB01 CC14 CC29 DD27Q
 DD41C DD66 EE31 EE33B
 EE38B FF04 FF06 FF09
 FF36 FF61 GG14
 4C206 AA01 DB56 KA01 MA02 MA03
 MA05 MA55 NA03 ZC33